

Abstract of D1

Drop pills are the preparations made by dripping a uniform, melted mixture of medicaments prepared by purifying and concentrating extracts of crude drugs and appropriate matrices into an immiscible cooling liquid and congealing to a spherical or sphere-like. Drop pills have been included in the Pharmacopia of the People's Republic of China since 1977, as is the first and only one till now to include drop pills. This article summarized the drop pill products of different Western and Chinese medicines, the kinds of drop pills, the matrices and cooling liquids of drop pills.

本複製物は、特許庁が著作権法第42条第2項第1号の規定により複製したものです。
取扱いにあたっては、著作権侵害とならないよう十分にご注意ください。

栓并抽取取栓, 同时也可并用局部溶栓药物¹⁸。治疗48 h后肺动脉平均压会明显下降, 其有效率为60%。多用于溶栓和抗凝治疗禁忌患者。

4.4 外科取栓 用于伴有休克的大块肺栓塞者, 收缩压低至100 mmHg以下, 中心静脉压高, 肾衰, 内科治疗失败或不宜内科治疗者。手术死亡率较高。

4.5 慢性栓塞性肺动脉高压的治疗方法: (1) 手术肺动脉血栓内膜剥脱术疗效颇好¹⁹。其指征为: 肺血管阻力大于300 dyn·s·cm⁻⁵; 手术可及的较大肺动脉栓塞; 心功能II~IV级及肝肾功能基本正常者。(2) 介入治疗: 肺动脉栓塞部位球囊扩张术, 扩张肺动脉段的选药: 完全堵塞, 充盈缺损及血管内狭窄征²⁰。(3) 抗凝治疗: 常用药物为华法令, 疗程6个月以上或终生。(4) 血管扩张药物: 钙拮抗剂, 血管紧张素转换酶抑制剂等, 其它如抗血小板药物等。(5) 纠正心衰治疗及其它对症处理。

参考文献

- 1 Benotti JR, Deken JE. The natural history of pulmonary embolism [J]. Clin Chest Medicine, 1984, 5(3): 405-408
- 2 Goldhaber SZ, Vitting L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) [J]. Lancet, 1999, 353: 1386-1389
- 3 Ricker FM, Mclish JP, Stampfer MJ, et al. Factor V Leiden and risk of recurrent idiopathic venous thromboembolism [J]. Circulation, 1995, 92: 2800-2806
- 4 Oger E, Lenoxyr C, LeMoigne E, et al. The value of a risk analysis in clinically suspected deep venous thrombosis [J]. Respiration, 1997, 64: 326-330
- 5 Marin M, Conrad S. The spectrum of pulmonary embolism: Clinicopathologic Correlations [J]. Chest, 1995, 107(suppl 10): 18S-20S
- 6 Wagenvoort CA. Pathology of Pulmonary thromboembolism [J]. Chest, 1995, 107(suppl 10): 16S-17S
- 7 程显声. 肺血管疾病学[M]. 北京医科大学, 中国协和医科大学联合出版社, 1993: 179-195
- 8 Yvo M S. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction [J]. Cardiovas Res, 2000, 48: 23-33

- 9 郭开杰, 陈红, 吴汐, 等译. 欧洲心脏病学会急性肺动脉栓塞诊断与治疗指南[J]. 中国医药导刊, 2001, 3: 26-44
- 10 A Merson PO, Kader XL, Butler SP, et al. Thromboembolic Disease. In: Frenkelich M, Bragg DG, eds. A radiologic approach to diseases of the chest[M]. 2nd ed. Pennsylvania: Williams & Wilkins, 1997: 409-433
- 11 McConnell MV, Solomon SD, Ryan ME, et al. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism [J]. Am J Cardiol, 1996, 78: 469-473
- 12 Mayo JR, Remy-Jardin M, Muller NL, et al. Pulmonary embolism: prospective comparison of spiral CT with ventilation/perfusion scintigraphy [J]. Radiology, 1997, 203: 447-452
- 13 Boussemieux H, De Moerloose P, Perrier A, et al. D-dimer testing in suspected venous thromboembolism: an update [J]. Q J Med, 1997, 90: 437-442
- 14 Miron MJ, Perrier A, Boussemieux H, et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients [J]. Eur Respir J, 1999, 13: 1365-1370
- 15 Aronson SM, Krek JW. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism. A comprehensive review of current evidence [J]. Chest, 1999, 115: 1695-1707
- 16 Goldhaber SZ. Contemporary pulmonary embolism thrombolysis [J]. Chest, 1995, 107: 45S-51S
- 17 Krivec B, Vega G, Zurim I, et al. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism [J]. Chest, 1997, 112: 1310-1316
- 18 Thomas SR, Janssens U, Schild HH, et al. Fragmentation of massive pulmonary embolism using a pigtail catheter [J]. Chest, 1998, 114: 1427-1436
- 19 吴清玉, 吴永波. 郭少先等慢性肺动脉栓塞的外科治疗[J]. 中华心血管病杂志, 1999, 27: 118-120
- 20 Feinstein TA, Goldhaber SZ, Lock TE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. Circulation, 2001, 103: 10-15

[收稿日期: 2001-07-30]

滴丸剂的发展概况

田晓丽 综述 孙殿甲 审校

(新疆医科大学药学院药剂教研室, 新疆 乌鲁木齐 830054)

中图分类号: R944.2 文献标识码: B 文章编号: 1009-5551(2002)01-0109-03

滴丸剂是采用滴制的方法制备的丸剂, 即将固体或液体药物溶解或乳化在基质中, 然后滴入到与药物基质不相混溶的液体冷却剂中, 经收缩冷凝成球型或扁球型的丸剂, 可供口服、腔道或配制溶液等用。滴制技术最先用于化学工业制作铝粒、氯化钠和氯化钾等颗粒。1933年丹麦首次制成维生素甲丁滴丸后相继报道的有维生素A、AD₃、ADB₁₂、及ADB₁₂、苯巴比妥及酒石酸锑钾等滴丸¹。但由于

制备工艺、制造理论尚不成熟, 不能解决生产上的问题, 无法保证产品质量, 因此以后这个剂型销声匿迹了。直到60年代末我国药学工作者受到西药倍他灰霉素制成滴丸的启示, 辛勤的作了大量的研究工作后, 使滴丸剂的理论、应用范围和生产设备等有了很大的进展, 并具备了工业化生产的条件。1977年我国药典开始收载滴丸剂型, 使中国药典成为国际上第一个收载滴丸剂的药典。可以说, 滴丸剂也成为我国

本複製物は、特許庁が著作権法第42条第2項第1号の規定により複製したものです。
取扱いにあたっては、著作権侵害とならないよう十分にご注意ください。

独有的剂型。本文将主要从现有中西药滴丸剂品种、滴丸剂的种类、滴丸剂的基质和冷凝剂等方面进行介绍。

1 中药滴丸剂

我国最早生产的中药滴丸是1970年6月经鉴定民间治疗慢性气管炎、哮喘病的芸香油滴丸。在不断的研究论证中认为中药滴丸是一种较理想、很有发展前途的剂型。到目前研制并已报道的中药滴丸有:治疗无黄疸型及迁延性、慢性肝炎的五味子滴丸及治疗胃窦、慢性胃炎的芸香油滴丸;治疗冠脉循环机能不全、脑动脉硬化、头痛、失眠的川归滴丸;解痉止痛的当归腹宁滴丸;用于清热解毒、镇惊开窍的安宫牛黄滴丸;用于慢性气管炎的杜仲油滴丸;用于胸胁疼痛、嗝气吐酸的黄连浸膏滴丸以及外用薄荷滴丸^[1];定喘、止咳、祛痰药华山参滴丸^[2];抗心率失常、降血糖的葛根黄酮滴丸;治疗细菌性中耳炎的复方麝香草珊瑚滴丸(克毒净滴丸)^[3];主治血淤心痹症及产后腹痛的失笑滴丸^[4];治疗小儿肺炎、支气管炎的麻杏石甘滴丸^[5];用于防治冠心病、心绞痛的中草药复方制剂来精心乐滴丸^[6];主治四肢厥冷、脉微欲绝的四逆汤滴丸^[7];治疗冠心病、心绞痛的苏冰滴丸;治疗急性扁桃腺体的冬凌草滴丸^[8];用于消化湿热、行气止痛的香连滴丸^[9];治疗哮喘性支气管炎的芸香油滴丸^[10];另外还有山苍子油滴丸、牙科用香连滴丸等。由此可见,滴丸剂在中药制剂中是一种较理想的剂型。和传统中药剂型、其它剂型相比,中药滴丸具有以下优越性:操作简便,生产周期短,能将液体药物制成固体剂型,剂量准确,便于贮存和服用,尤适用于难溶性不易吸收的药物,有效成分是非挥发性的中草药及主药体积小或有刺激性的药物^[11]。

2 西药滴丸剂

从60年代开始滴丸剂在我国西药研制领域得到了广泛应用,从最先研制的倍他乐克滴丸开始,现在已有一些药物被制成耳用滴丸、溶液滴丸、栓剂滴丸、包衣滴丸等多种形式的滴丸剂。目前已开发研制的西药滴丸以耳用滴丸为主,如治疗中耳炎的诺氟沙星滴丸^[12]、氟罗沙星滴丸^[13]、呋喃唑酮滴丸^[14]、氧氟沙星滴丸^[15]、氯霉素滴丸^[16]、环丙沙星滴丸^[17]。耳用滴丸是近年来发展起来的新剂型,弥补了传统治疗中耳炎方法的不足,它与液体滴耳剂相比,在耳内既有速效又有长效作用,使用方便易于清洗,且不阻塞耳道,不易流失浪费,局部药物浓度和生物利用度高,稳定性强,作用持久,携带方便。因此,耳用滴丸已成为目前治疗耳部疾患的理想剂型^[18]。

除耳用滴丸外,还有其它种类的滴丸剂,如用于消炎、解热、镇痛、抗风湿的非甾体药物双氯灭痛滴丸^[19]、唑美酮类抗药药盐酸洛美沙星滴丸^[20];用于治疗各种严重感染及反复发作的慢性感染的氧氟沙星滴丸^[21];用于抗心绞痛、抗高血压的钙离子拮抗剂硝苯地平滴丸^[22];迅速缓解心绞痛的速效救心丸(首选药物之一);高效抗寄生虫病的甲硝唑牙用滴丸^[23];抗着床避孕药双炔失酮酯滴丸^[24];常用避孕药复方甲基炔诺酮滴丸;化学合成肾上腺皮质激素类的松龙滴丸;降低血清谷丙转氨酶的联苯双酯滴丸;临床上常用的保肝药齐墩果酸滴丸^[25];消食饮水和预防菌痢的洗必泰滴丸^[26];抗心绞痛和高血压的钙离子拮抗剂心痛定(硝苯地平)^[27];用

于治疗外耳道霉菌感染水杨酸滴丸;抗甲状腺药甲巯咪唑滴丸;抗高血压的利血平滴丸;解热镇痛、止咳祛痰的痰四替柳滴丸;镇咳药枸橼酸维静宁(咳必清)滴丸;还有硝滴丸、腺内酯滴丸、硫酸阿托品滴丸、度米芬滴丸等。

3 滴丸剂的种类

3.1 速效、高效滴丸:滴丸是利用熔融法制成固体分散体的技术进行制备,滴丸在体内当基质溶解时,药物以微细结晶、无定型微粒或分子形式释出,所以溶解快、吸收快、作用快、生物利用度高、疗效高。如:灰黄霉素滴丸的疗效为微粉剂片的1倍^[1,27]。

3.2 缓释、控释滴丸:缓释是使滴丸中的药物在较长时间内缓慢溶出,而达长效。控释是使药物在滴丸中以恒定速度溶出药物,其作用可达数日以上,如氯霉素控释滴丸^[27]。

3.3 包衣滴丸:滴丸剂同片剂、丸剂一样,在需要时可包糖衣、薄膜衣等,如联苯双酯滴丸。

3.4 溶液滴丸:片剂所使用的润滑剂、崩解剂多为水不溶性,所以通常不能用片剂来配制透明溶液。而滴丸可用水性基质来配置,在水中可崩解为透明溶液,如洗必泰滴丸可用于饮水消毒。

3.5 栓剂滴丸:滴丸同水溶性栓剂一样可用聚乙二醇等水溶性基质,用于腔道时由体液溶解产生作用。如氯霉素耳丸就是在耳腔里当栓剂使用;另外还有氟尿嘧啶耳用滴丸、甲硝唑牙用滴丸等。滴丸同样可用于直肠、阴道产生局部作用,也可由直肠吸收而作用于全身。和一般栓剂比较有生物利用度高、作用快、生产方便、成本低、夏天不需冷藏的优点。

3.6 硬脂酸滴丸:硬脂酸中可装入不同溶出度的滴丸,以组成所需溶出度的缓释小丸剂型。如联苯双酯的硬脂酸滴丸^[1,27]。

3.7 脂质体滴丸:脂质体为混悬液体,经研究用聚乙二醇可制成固体剂型,方法是将10%的脂质体在不断搅拌下加入熔融的聚乙二醇4000中形成混悬液,在倾倒入模型中冷凝成型。经电子显微镜检查,脂质体仍以完整的形态呈现在固体中,也同样呈现在其水溶液中。若能按模型冷凝改成滴丸的冷凝方式,就可制成脂质体滴丸了^[28]。

3.8 肠溶滴丸:是用在胃液中不溶而在肠液中溶解的基质,如酒石酸锑钾滴丸是用明胶溶液作基质成丸后,用甲醛溶液处理,使明胶的氨基在胃液中不溶而在肠液中溶解^[1]。

3.9 干压包衣滴丸^[1]:以滴丸为片心,压上其它药物组成的衣层,融合了两个剂型的优点,如:镇咳去痰的咳必清氯化钾干压包衣片,前者为滴丸,后者为衣片。

4 滴丸剂的基质与冷凝液

4.1 基质

4.1.1 发展过程:滴丸的研究是和聚合物材料的发展分不开的,并与之相互促进。从首次维生素AD滴丸诞生时,其基质是脂溶性的氢化油,到1965年苯巴比妥滴丸问世,创用了水溶性基质聚乙二醇4000到现在,基质的选择品种日趋增多。水溶性基质在滴丸制备中的应用虽比脂溶性的基质要晚20多年,但其应用到目前更为广泛和重要。

4.1.2 种类:(1)水溶性基质:聚乙二醇(PEG)-S-40(聚氧乙烯单硬脂酸酯)、硬脂酸钠、甘油、明胶、尿素、泊洛沙姆

本複製物は、特許庁が著作権法第42条第2項第1号の規定により複製したものです。
取扱にあたっては、著作権侵害とならないよう十分にご注意ください。

(pobxamer)-PEG 加表面活性剂、聚醚。(2)非水溶性基质:硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、虫蜡、氢化植物油、十八醇(硬脂醇)、十六醇(鲸蜡醇)、半合成脂肪酯。(3)混合基质(水溶性与不溶性基质混合):使用混合基质的目的在于增大药物熔化时的溶解量,调节溶出时间或溶散时间,有利于滴丸成型,国内常用 PEG6000 加适量硬脂酸。

聚醚——滴丸研制中文文献报道较少。兰州军区乌鲁木齐总医院在研制吡哌酸耳用滴丸时,使用了聚醚作为基质。聚醚是一种优良的非离子表面活性剂,水溶性、毒性小²⁴。

S-40(聚氧乙炔单硬脂酸酯)——S-40 是将不具亲新结构的亲水性很好的 PEG 经酯化而形成,具有界面活性,熔点 46~51℃。据报道已用于灰黄霉素、甲磺丁脲与映苯胺酸等滴丸,但需用二甲硅油作冷凝液,不能用液状石蜡作冷凝液。能增加水难溶性药物的溶解,有利于药物的吸收,熔融时易与药物形成溶液,S-40 的缺点是比 PEG 引湿性强,所以注意密封保存^{22,23}。

泊洛沙姆(pobxamer)——聚氧乙炔聚丙二醇共聚物,能提高药物生物利用度,增加药物溶解量,选用冷凝液时需用二甲硅油,不能用液状石蜡作冷凝液。因其引湿性,需密封保存²⁰。

聚乙二醇加表面活性剂——PEG 与 S-40 或泊洛沙姆合用可提高生物利用度,也可与 HLB 值大于 12 的表面活性剂合用,如吐温-80^{23,20}。

4.2 冷凝液

4.2.1 发展历程:从最先启用的冷凝剂植物油开始,滴丸的冷凝剂使用过稀乙醇、液体石蜡、稀 H₂SO₄ 液、甲基硅油等。一般水溶性基质最常用的冷凝剂是液体石蜡。上海中药一厂为改进苏冰滴丸成形,首次使用甲基硅油,因其表面张力低,约 21×10⁻³N/m²,利于滴度成形,又因粘度较大,可改善滴丸的圆整度,使某些在液体石蜡中成形不好的滴丸,外观得到了改善。此外玉米油也可作冷凝剂。水溶性滴丸或含水不溶性物较少的滴丸,用水不溶性冷凝液;缓释、控释、肠溶、胃溶或含水溶物较少的滴丸,用水溶液作冷凝液。

4.2.2 种类:(1)油性:二甲硅油,液体石蜡,甲基硅油,植物油^{1,27,28}。(2)水性:水溶液,不同浓度的醇溶液,稀酸溶液^{1,27,28}。

从滴丸剂问世至今已有近 70 年的历史,其制备工艺、理论、设备和品种均有很大的发展,从以上所概述的内容来看,滴丸剂是一种可持续发展的良好剂型,相信一定会有更多的药物可以制成滴丸剂,为临床提供服务。

参考文献

- 1 傅德慈 滴丸剂的生产与理论[M]. 北京:中国医药科技出版社,1994.
- 2 孙保忠 华山参滴丸(片)与西药的相互作用[J]. 中级医刊,1994,29(1):54-55.
- 3 孙昕,魏强,吕春省,等 红方藤草藤滴丸剂的研制[J]. 中国药房,1997,8(6):262-263.
- 4 黄学娟 正交试验法优选失笑滴丸的制剂工艺[J]. 中国药学杂志,1997,32(5):303-305.
- 5 何群,邓海平 麻杏石甘滴丸成型工艺的研究[J]. 中草药,1996,27(3):150-152.

- 6 林亚平,邱德文 川芎嗪设计法优选米乐滴丸的制剂工艺条件[J]. 中国中药杂志,1995,20(4):219-220.
- 7 侯世祥,廖工铁,程宇慧,等 正交试验法优选四逆滴丸制备工艺[J]. 中国中药杂志,1993,18(5):284-286.
- 8 李志平,盛坤贤,王大林,等 冬凌草滴丸的试制[J]. 中成药研究,1981,6:10-11.
- 9 罗晓建,郭世江 香连滴丸制备方法的实验研究[J]. 中成药,1992,14(9):4-6.
- 10 黄体忠,黄素康 中药滴丸的制备与发展[J]. 中药通报,1985,10(4):26-27.
- 11 杜育云,马文秀,彭永富,等 吡哌酸耳用滴丸的研制及临床应用[J]. 中国药理学杂志,1994,29(4):217-218.
- 12 李素民,张志清,王毅洲,等 氟罗沙星耳用滴丸的制备[J]. 中国医院药学杂志,1999,19(9):564.
- 13 周华,张恩娟,周云琪,等 咪唑啉耳用滴丸的研制[J]. 医院制剂,1998,9(1):22.
- 14 袁荣生,吴齐登 氟罗沙星制剂开发及应用研究概况[J]. 华西药理学杂志,1998,13(1):30-31.
- 15 祝楚英,丁国华 几种耳用滴丸的研制及临床应用[J]. 黑龙江医药,1998,11(5):292.
- 16 唐德敏,胡文辉 环丙沙星耳用滴丸的制备[J]. 中国医院药学杂志,1997,17(5):219-220.
- 17 崔军,张元彬,方凤武,等 环丙沙星耳用滴丸的研制及临床应用[J]. 1997,10(1):67-68.
- 18 马星,曾玉珠,万兰,等 双氯灭痛滴丸的研制[J]. 兰州医学院学报,1996,22(1):14-15.
- 19 陈雁 盐酸洛美沙星滴丸的研制[J]. 武警医学,1998,9(2):104-105.
- 20 胡荣峰,王宗猷 氟罗沙星滴丸的研制[J]. 中国医院药学杂志,1995,15(5):208-209.
- 21 张秀珍,陈东鹏 硝苯胺滴丸的实验研究[J]. 黑龙江医药,1997,10(2):94-95.
- 22 董丽华,施药站,陈云红,等 甲硝唑滴丸的试制[J]. 中国药理学杂志,1990,25(5):275-277.
- 23 陆彬,张留,李彦华,等 双炔失酮滴丸的初步研制[J]. 中国医药工业杂志,1990,21(9):396-398.
- 24 孙淑英,马桂霞,刘长胜,等 齐墩果酸滴丸剂的制备[J]. 沈阳药学院学报,1992,9(2):125-126.
- 25 中国人民解放军武汉部队军事医学研究所 蚤必奈滴丸消毒饮水和预防痢疾的效果观察[J]. 中华预防医学杂志,1983,17(2):69-71.
- 26 徐凯庭,张淑君,陆议诚,等 心痛定片剂与滴丸的人体生物利用度及药代动力学研究[J]. 中国医院药学杂志,1994,14(3):106-108.
- 27 曾德惠 滴丸剂的新进展[J]. 药学通报,1987,22(4):198-201.
- 28 钱传训,陈召群,卢岩,等 以聚醚为基质的耳用滴丸[J]. 中国医药工业杂志,1993,24(2):69-71.
- 29 曾德惠 滴丸制备理论综述[J]. 药学通报,1981,16(5):31-33.
- 30 程宇慧,廖工铁,侯世祥,等 滴丸基质和冷凝液质的概况[J]. 医药工业,1988,19(11):521-523.

[收稿日期:2001-10-10]